

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2001-288178

(43)Date of publication of application : 16.10.2001

(51)Int.Cl.

C07D309/10
 A61K 31/351
 A61K 31/381
 A61K 31/404
 A61K 31/4433
 A61K 31/4725
 A61P 3/10
 C07D401/08
 C07D403/08
 C07D407/08
 C07D409/08

(21)Application number : 2001-021548

(71)Applicant : KOTOBUKI SEIYAKU KK

(22)Date of filing : 30.01.2001

(72)Inventor : TOMIYAMA YASUSHI
 KOBAYASHI YOSHINORI
 NODA ATSUSHI
 TOMIYAMA ITARU
 TOMIYAMA TAKESHI

(30)Priority

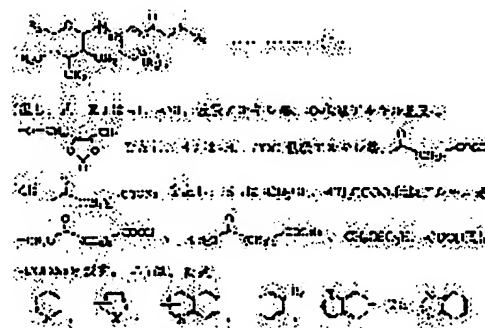
Priority number : 2000024970 Priority date : 02.02.2000 Priority country : JP

(54) C-GLYCOSIDE, METHOD FOR PRODUCING THE SAME AND MEDICINE CONTAINING THE SAME

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a new C-glycoside, a method for producing the same and to obtain a therapeutic remedy and a prophylactic for diabetes, and a hypoglycemic remedy containing the same.

SOLUTION: This compound is represented by general formula (I) [R1 is H, OH, a lower alkyl, an O-lower alkyl group or a group of formula (II); R2 is H, a COO-lower alkyl group, a group of formula (III) or a group of formula (IV); R5 is CH2OH, CH2OCOO-lower alkyl group, a group of formula (V), a group of formula (VI), CH2OSO3H, COOH or COONa; A1 is a group of formula (VII), a group of formula (VIII), a group of formula-(IX), a group of formula (X), a group of formula (XI) or a group of formula (XII); X is an oxygen atom, a nitrogen atom, a carbon atom or a sulfur atom, R3 is a lower alkyl group, OH or O lower alkyl group; line is a double bond or a saturated single bond; m is an integer of 0 or 1; n is an integer of 0,



BEST AVAILABLE COPY

1, 2 or 3] or its pharmacologically effective salt.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 14.12.2004

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the
examiner's decision of rejection or application converted
registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of
rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision
of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-288178

(P2001-288178A)

(43) 公開日 平成13年10月16日 (2001.10.16)

(51) Int. Cl.

識別記号

F I

ノート (参考)

C 0 7 D 309/10

C 0 7 D 309/10

4 C 0 6 2

A 6 1 K 31/351

A 6 1 K 31/351

4 C 0 6 3

31/381

31/381

4 C 0 8 6

31/404

31/404

31/4433

31/4433

審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 22 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願2001-21548 (P2001-21548)

(22) 出願日

平成13年1月30日 (2001.1.30)

(31) 優先権主張番号

特願2000-24970 (P2000-24970)

(32) 優先日

平成12年2月2日 (2000.2.2)

(33) 優先権主張国

日本 (J P)

(71) 出願人 592086318

壽製薬株式会社

長野県埴科郡坂城町大字坂城6351番地

(72) 発明者 富山 泰

長野県埴科郡坂城町大字坂城1113

(72) 発明者 小林 義典

長野県更埴市森2526番地

(72) 発明者 野田 淳

長野県長野市三輪8町1310-451

(72) 発明者 富山 格

長野県埴科郡坂城町大字中之条1295-1

(74) 代理人 100089406

弁理士 田中 宏 (外1名)

最終頁に続く

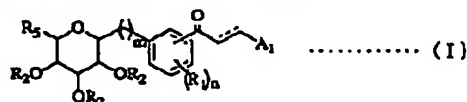
(54) 【発明の名称】 C-配糖体及びその製造方法並びにこれを含有する薬剤

(57) 【要約】

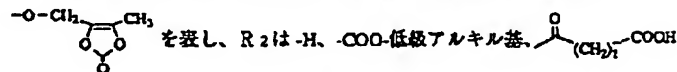
【解決手段】 次式の一般式 (I) :

【課題】 新規なC-配糖体及びその製造方法及びそれを含有する糖尿病治療・予防剤、血糖降下剤を提供する。

【化1】



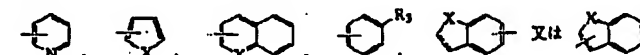
[但し、式中R1は-H、-OH、低級アルキル基、-O-低級アルキル基又は



又は を表し、R5は-CH2OH、-CH2OCO-低級アルキル基、

-CH2O-C(=O)-(CH2)2-COOH、-CH2O-C(=O)-(CH2)2-COONa、-CH2OSO3H、-COOH又は

-COONaを表す。A1は、次式:



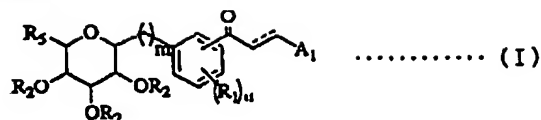
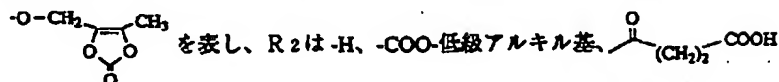
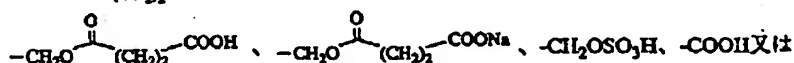
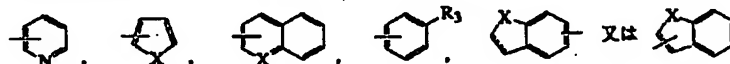
(式中、Xは酸素原子、窒素原子、炭素原子又は硫黄原子、R3低級アルキル基、-OH又は-O-低級アルキル基を表す)で示される基である。……線は二重結

合又は飽和された一重結合を表す。mは0又は1の整数、nは0、1、2又は3の整数である。)で示される化合物又は薬学的に許容し得る塩である。

【特許請求の範囲】

【化1】

【請求項1】次式の一般式(I)：

〔但し、式中R₁は-H、-OH、低級アルキル基、-O-低級アルキル基又は又は を表し、R₅は-CH₂OH、-CH₂OCO-低級アルキル基、-COONaを表す。A₁は、次式：

(式中、Xは酸素原子、窒素原子、炭素原子又は硫黄原子を表す。

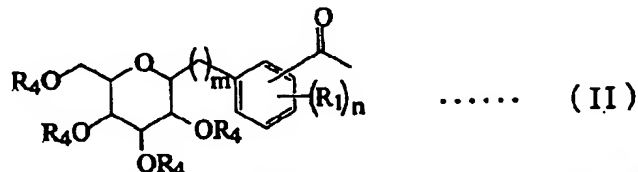
R₃はmが0の場合は低級アルキル基を表し、mが1の場合は低級アルキル基、-OH又は-O-低級アルキル基を表す)で示される基である。

.....線は二重結合又は飽和された一重結合を表す。mは0又は1の整数、nは0、1、2又は3の整数である。なお、上記の各低級アルキル基の炭素数は1～5である。]

で示される化合物又は薬学的に許容し得る塩。

【化2】

【請求項2】下記の一般式(II)：



(但し、式中、R₁、m及びnは上記と同じ。R₄は水素原子、アセチル基又はベンジル基を表す。)で示される化合物を、一般式(IV):OHC-A₁(但し、式中、A₁は上記と同じ。)で示される化合物とアルドール反応させ、場合により引き続いて二重結合を接触還元することを特徴とする一般式(I)で示される化合物又は薬学的に許容し得る塩の製造方法。

【請求項3】一般式(I)で示される化合物又は薬学的に許容し得る塩を含有する糖尿病の治療・予防剤。

【請求項4】一般式(I)で示される化合物又は薬学的に許容し得る塩を含有する血糖降下剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、糖尿病の治療・予防剤及び血糖降下剤として有用な新規C-配糖体及びその製造方法並びにこれを含有する治療剤に関する。

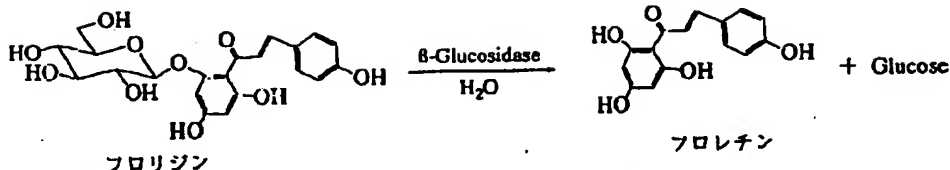
【0002】

【従来技術】高血糖を速やかに正常化し、同時に体内の

エネルギーバランスを改善する抗糖尿病薬として、腸管及び腎臓での糖再吸収を行っているNa⁺-グルコース共輸送体(SGLT)を阻害する薬剤が求められている。O-配糖体であるフロリジンは、腸管、腎臓に存在するNa⁺-グルコース共輸送体を阻害することで、過剰の糖を尿糖として体外に排泄し、血糖を低下させる(例えばWelch C.A.et al., J.Natr., 1989, 119(11) 1698)。また、最近になって報告されている合成O-配糖体もNa⁺-グルコース共輸送体を阻害し、過剰の糖を尿糖として体外に排泄し、血糖を低下させることが報告されている(例えば、Hongu, M.et al., Chem. Pharm. Bul. 1998, 46(1) 22; 特開平11-021243号公報)。しかしながら、これらのO-配糖体は、糖とアグリコン部とが、O-グルコシド結合しており、経口吸収すると下記化学反応式(腸内グルコシダーゼによるO-配糖体の加水分解)：

【0003】

【化3】



【0004】に示す様に小腸に存在するグルコシダーゼ等により加水分解され、作用が消滅してしまう。また、フロリジンの場合、アグリコン部であるフロレチンは促進拡散型の糖輸送体を強力に阻害すると報告されている。例えばラット静脈にフロレチンを投与すると脳内グルコース濃度が減少するという悪い影響が報告されている(例えば、Stroke, 1983, 14, 388)。

【0005】これらのO-配糖体の欠点を改善する試みとして、近年、β-グルコシダーゼによる分解、酸又は塩基に安定な糖誘導体として、グルコシド結合の酸素を炭素に変換したC-配糖体が報告されている（例えば、R.J. Linhardt, et al., Tetrahedron, 1998, 54, 9913; D.E. Levy, The Chemistry of C-Glycosides. Pergamon; Oxford, 1995.; M.H.D. Postema, C-Glycoside Synthesis. CRC Press; Boca Raton, 1995）が、現在までに、β-グルコシダーゼによる分解、酸又は塩基による加水分解に安定なC-配糖体のNa⁺-グルコース共輸送体阻害剤の報告はない。

【0006】

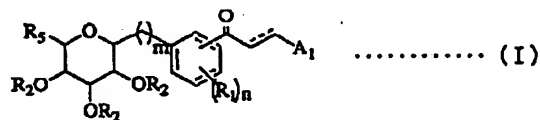
【発明が解決しようとする課題】本発明は上記の事情に鑑みなされたもので、高い Na^+ -グルコース共輸送体阻害作用を有し、且つ β -グルコシダーゼによる分解、酸又は塩基に安定であるC-配糖体及びその製造方法、並びに該C-配糖体を含有する糖尿病の治療・予防剤及び血糖降下剤を提供すること、すなわち糖尿病の治療・予防剤及び血糖降下剤として有用なC-配糖体及びその製造方法を提供することを目的とする。

【0007】

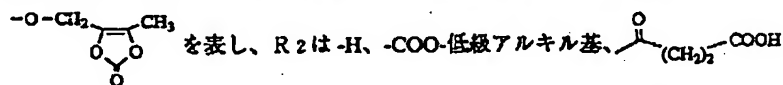
【課題を解決するための手段】本発明者らは、 Na^+ -グルコース共輸送体阻害作用を有し、且つ β -グルコシダーゼによる分解、酸又は塩基に安定である新規なC-配糖体について糖尿病の治療・予防剤及び血糖降下剤の創製を目的に研究を行った結果、一般式(Ⅰ)で示される新規C-配糖体が優れた抗高血糖作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。すなわち本発明は、次式の一般式(Ⅰ)：

【0008】

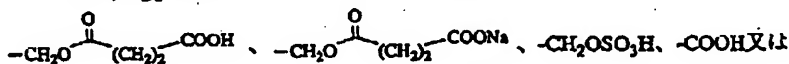
【化4】



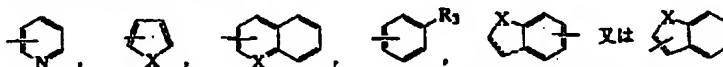
〔但し、式中R₁は-H、-OH、低級アルキル基、-O-低級アルキル基又は



又は $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---} \end{array} \text{---} \text{COONa}$ を表し、R₅は-CH₂OH、-CH₂OCOO-低級アルキル基、



-COONaを表す。A₁は、次式：



(式中、Xは酸素原子、窒素原子、炭素原子又は硫黄原子を表す。

R_3 は m が0の場合は低級アルキル基を表し、 m が1の場合は低級アルキル基、 $-OH$ 又は $-O-$ 低級アルキル基を表す)で示される基である。

・・・線は二重結合又は飽和された一重結合を表す。mは0又は1の整数、nは0、1、2又は3の整数である。なお、上記の各低級アルキル基の炭素数は1～5である。]

【0009】で示される化合物又は薬学的に許容し得る塩である。また本発明は、一般式（I）で示される化合物又は薬学的に許容し得る塩の製造法である。また本発明は、一般式（I）で示される化合物又は薬学的に許容し得る塩を有効成分として含有する糖尿病の治療・予防

剤、血糖降下剤である。

【0010】

【発明の実施の形態】以下に本発明の化合物を例示するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0011】

【表1】

化合物 番号	構造式	mp (°C)	$[\alpha]_D^{25} / (C, \text{Solv.})$
1		135-136	-1.59 (1, Py.)
2		226-228	-23.60 (1, Py.)
3		250°C以上	-24.80 (0.5, Py.)
4		195-196	-40.19 (1, Py.)
5		120-121	-35.80 (1, Py.)
6		120-121	-10.80 (1, Py.)
7		189-190	-42.00 (0.1, Py.)

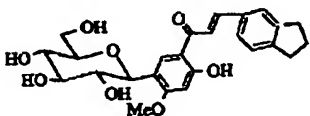
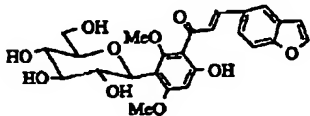
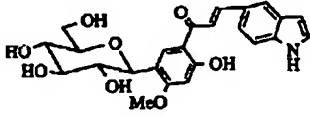
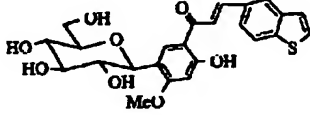
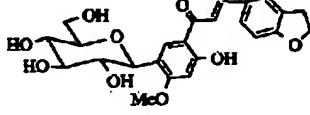
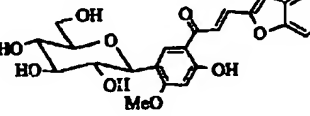
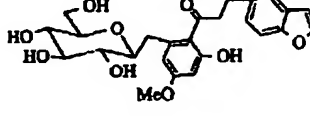
【0012】

【表2】

化合物 番号	構造式	mp (°C)	$[\alpha]_D^{25} / (C, \text{Solv.})$
8		228-229	+57.19 (1, Py.)
9		137-138	-10.57 (0.643, CHCl ₃)
10		181-183	66.13 (0.5, Py.)
11		239-242	-70.90 (0.55, Py.)
12		183-185	-68.08 (0.05, Py.)
13		236-239	-59.41 (0.5, Py.)
14		226-228	-46 (0.1, Py.)

【0013】

【表3】

化合物 番号	構造式	mp (°C)	$[\alpha]_D^{25} / (C, \text{Solv.})$
15		245-248	-28.0 (0.1, Py.)
16		198-199	+1.19 (1, Py.)
17		194-196	-44 (0.1, Py.)
18		217-220	-60 (0.1, Py.)
19		276-279	-72 (0.1, Py.)
20		103-105	-86.00 (1, Py.)
21		226-228	-2.39 (0.5, Py.)

【0014】

【表4】

化合物 番号	構造式	mp (°C)	$[\alpha]_D^{25} / (C, \text{Solv.})$
22		112-113	-23.60 (1, Py.)
23		89-90	-16.19 (1, Py.)
24		175-176	-8.20 (1, Py.)
25		191-192	-23.60 (0.5, Py.)
26		118-119	+10.40 (1, Py.)
27		118-119	-12.80 (0.5, CH ₂ Cl ₂)
28		194-196	-52.0 (0.1, Py.)

【0015】

【表5】

化合物 番号	構造式	mp (°C)	$[\alpha]_D^{25} / (C, \text{Solv.})$
29		131-132	-15.59 (1.0, Py.)
30		66-71	-20 (0.1, Py.)
31		216-217	-44.80 (1, Py.)
42		71-73	
43		115-117	
44		177-179	
45		220 以上	

化合物 番号	構造式	mp (°C)	$[\alpha]_D^{25}$ / (C, Solv.)
46		77-79	
47		113-114	-18.39 (0.5, MeOH)
48		262 (分解)	-11.60 (0.5, MeOH)
49		128-128.5	+2.80 (1.0, MeOH)
50		220 以上	
51		103-105	+4.79 (1, CHCl ₃)
52		85-87	-8.00 (1, CHCl ₃)

【0017】

【表7】

化合物 番号	構造式	mp (°C)	$[\alpha]_D^{25} / (C, \text{Solv.})$
53		58-60	-18.39 (1, CHCl ₃)
54		227-228	-10.00 (1, CH ₃ OH)
55		80-83	+10.46 (1, CHCl ₃)
56		アモルファス	-1.19 (1, CHCl ₃)
57		118-120	-2.00 (1, CHCl ₃)
58		199-201	-9.20 (1.0, MeOH)

【0018】以下に本発明の一般式（I）の化合物の製造方法の例を説明するが、本発明はこれらに限定されない。

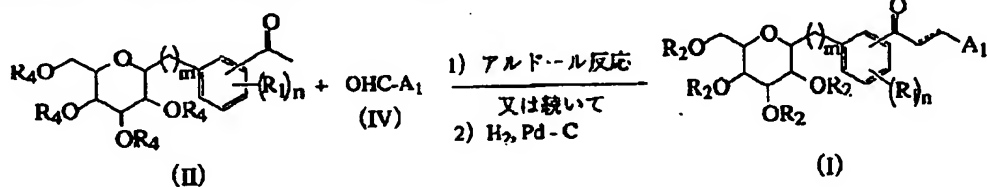
(1) 一般式 (I) の R_2 がすべて水素原子である化合物の製造方法

下記の化学式（式中、 R_1 、 R_4 、 A_1 、 m 、 n は前記と同じ、 R_2 は水素原子である。）に示すように、一般式

(II) で示される化合物と一般式 (IV) で示されるアルデヒドとをアルドール反応させ、場合により引き続いて二重結合を接触還元させて、一般式 (I) で示される化合物を得た。

【0019】

【化5】



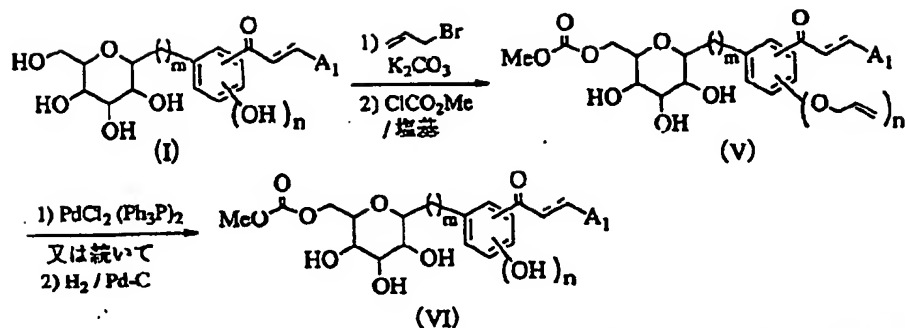
【0020】(2)一般式(1)の R_1 が $-OH$ で、 R_2 が $-H$ 又は $-COOCH_3$ である化合物の製造方法

下記の化学式(式中、 A_1 、 m 、 n は前記と同じ)に示すように、一般式(I)で示される化合物のフェノール性水酸基をアリル基で保護した後、塩基存在下、クロロギ酸メチルと反応させ、一般式(V)の化合物とした。

化合物(V)のアリル基をPd触媒を用いて脱保護し、場合により引き続いて二重結合を接触還元させて一般式(VI)の化合物を得た。

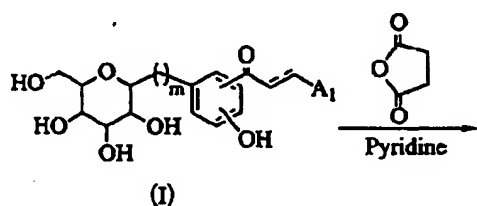
【0021】

【化6】



【0022】(3)一般式(I)の R_1 が、 $-\text{OH}$ 、 R_2 が $-\text{H}$ 又は $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_2-\text{COOH}$ で、 R_5 が $-\text{C}(\text{H}_2\text{O}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_2-\text{COOH})$ である化合物の製造方法

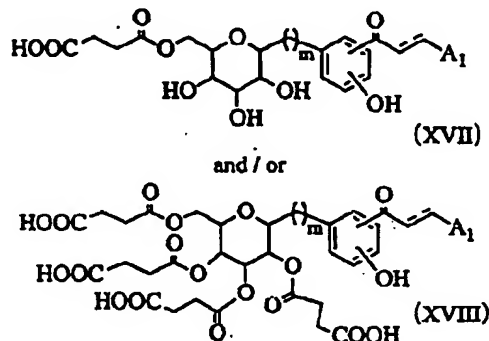
下記の化学式(式中、 A_1 、 m は前記と同じ)に示すよ



うに、一般式(I)で示される化合物を、ピリジン中無水コハク酸と反応させることにより、一般式(XVI I)、(XVII I)の化合物を得た。

【0023】

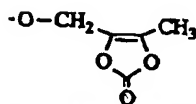
【化7】



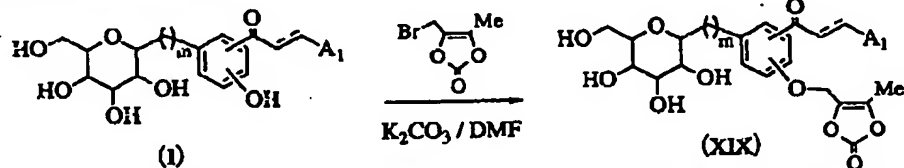
【0024】(4)一般式(I)の R_2 が全て水素原子、 R_5 が下式:

【0025】

【化8】



【0026】である化合物の製造方法



【0028】次に、一般式(II)で示される化合物の製造方法を示す。

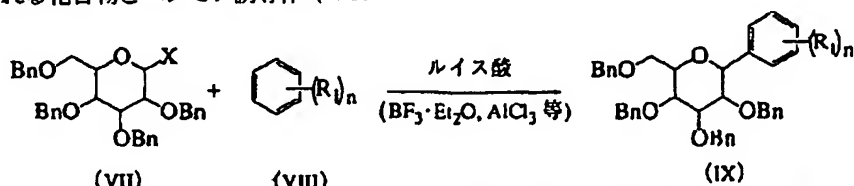
(a)一般式(II)の $m=0$ である化合物の場合

下記の化学式(式中、 R_1 、 n は前記と同じである。 X はハロゲン(Br 、 F 等)、 CF_3 、 CO 、 O などの脱離基、 Bn はベンジル基を表す)に示すように、一般式(VII)で示される化合物とベンゼン誘導体(VII I)

I)とをルイス酸(例えば、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 、 SnCl_4 、 AlCl_3 、 $\text{AgOSO}_2\text{CF}_3$ 等)存在下、カップリング反応させ一般式(IX)の化合物を合成する(例えば、Jaramillo, C. et al., Synthesis, 1994, 1)。

【0029】

【化10】

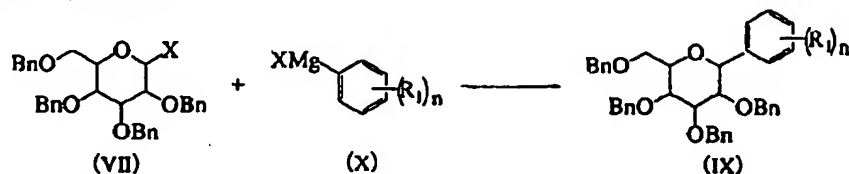


【0030】また、下記の化学式(式中、 R_1 、 X 、 n

は前記と同じ)に示すように、一般式(VII)の化合物

とグリニヤール試薬 (XI) との反応により、一般式 (IX) の化合物を得ることもできる (例えば、Yokoyama, M. et al., Synthesis, 1998, 409)。

【0031】
【化11】

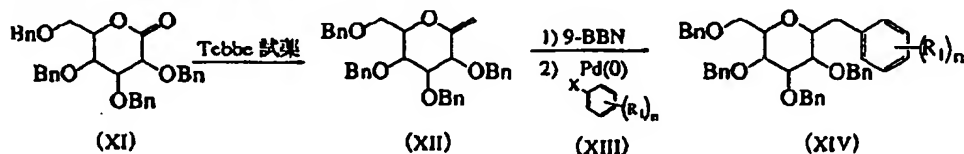


【0032】(b) 一般式 (II) の $m=1$ である化合物の場合

出発原料である一般式 (XII) の化合物は、対応するラクトン (XI) に対し、Tebbe 試薬を反応させ合成する (Tebbe, F.N. et al., J. Am. Chem. Soc., 1978, 100, 3611)。下記の化学式 (式中、 R_1 、 n は前記と同じ) に示すように、一般式 (XII) の化合物を 9-ボラビシクロ

[3, 3, 1] ノナン (9-BBN) とのヒドロボレーション反応の後、一般式 (XIII) で示される化合物とパラジウム触媒存在下、鈴木カップリング反応を行い、一般式 (XIV) で示される化合物を得る (例えば、Johnson, C.R. et al., Synlett., 1997, 1406)。

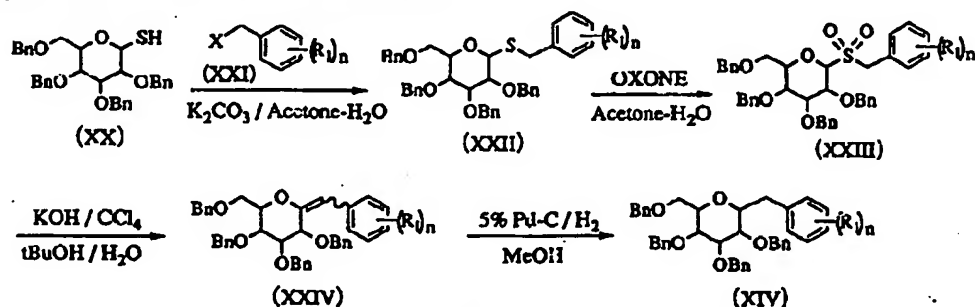
【0033】
【化12】



【0034】また、下記の化学式 (式中、 R_1 、 X 、 n は前記と同じ) に示すように、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル-1-チオ-β-D-グルコピラノース (XX) を、アリールメチルハライド (XXI) と反応させ、スルフィド (XXII) とした後、オキソン (OXONE; 登録商標名) で酸化して得られたスルホン (XXIII) をランベルグ-ベックランド (Ramberg-Bäcklund)

nd 転位させ、オレフィン体 (XXIV) を得る。これをパラジウム触媒存在下水素添加することにより、一般式 (XIV) で示される化合物を大量合成することが可能である。

【0035】
【化13】

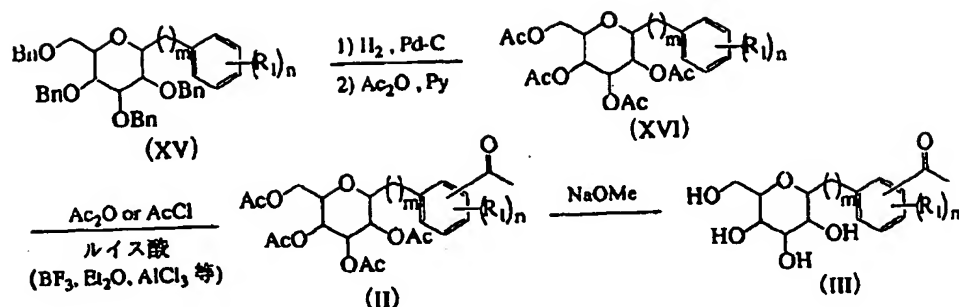


【0036】(c) 一般式 (II) で示される化合物の製造

下記の化学式 (式中、 R_1 、 n は前記と同じ) に示すように、上記 (a) 工程又は (b) 工程で得た一般式 (XV) の化合物 ($m=0$ 又は 1) を接触還元して、脱ベンジル体とした後、 Ac_2O 、ピリジン (Py) によりアセチル化して一般式 (XVI) の化合物とする。一般式

(XVI) の化合物をフリーデルクラフツ反応して一般式 (II) の R_4 がアセチル基の化合物を得る。引き続き $NaOMe$ にて脱アセチル化反応することにより、一般式 (II) の R_4 が水素原子の化合物を得ることができる。

【0037】
【化14】

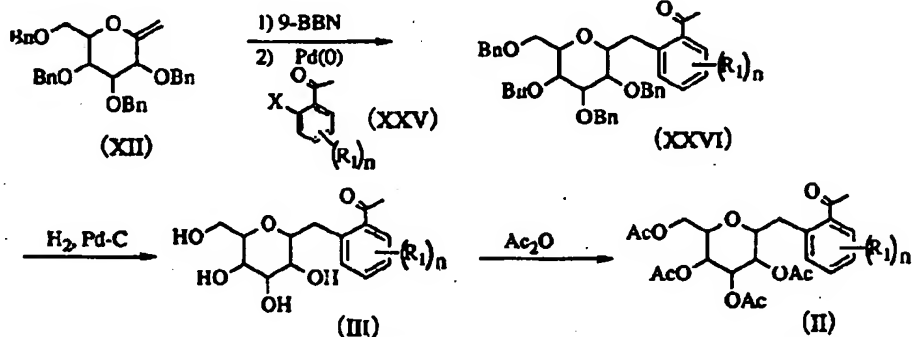


【0038】また、一般式 (I) は、 $m=1$ のとき、下記の化学式 (式中、 R_1 、 X 、 n は前記と同じ) に示すように、上記 (b) 工程の時に予めアセチル基が導入されている誘導体 (XXV) とスズキカップリングして

化合物 (XXVI) を得た後、脱ベンジル化又は続いてアセチル化することによっても得ることが出来る。

【0039】

【化15】



【0040】本発明の一般式 (I) で示される化合物の薬理学的に許容される塩としては、無機塩基の塩としてナトリウム塩やカリウム塩が挙げられる。 A_1 がピリジン塩基を含む場合は、無機酸の塩や有機酸の塩が挙げられる。無機酸の塩としては塩酸或いは硫酸との塩が、有機酸の塩としては酢酸、コハク酸、或いはフマル酸が挙げられる。

【0041】また、本発明の一般式 (I) で示される化合物又はその薬理学的に許容される塩は、そのまま、或いは公知の製剤技術により粉剤、顆粒剤、錠剤或いはカプセル剤に製剤化されて、経口的に投与できる。また、直接腸への投与や注射剤等の形で非経口的な投与が可能である。投与量は、患者の症状、年齢、体重などにより異なるが、例えば成人1日あたり10～1000mgを1～数回に分けて投与することにより効果が期待される。

【0042】試験例

以下にラットにおける尿糖増加作用についての薬理試験例を挙げる。

ラットにおける尿糖増加作用

被験薬 (20mg) を20%ジメチルスルホキシド (DMSO) -生理食塩水 (10mL) に溶解して被験液を調製した。雄性SD系ラット (6週齢、1群3匹) に被験液を8時間間隔で2回腹腔内投与 (投与量: 10mg/kg/回) した。なお、対照群として20%DMSO生理食塩水のみを腹腔内投与した。初回投与後24時間、ラットを代謝ゲージに入れて尿を採取した。尿量測定後、遠心分離により混雑物を除いてからグルコースCIIテストワコー (和光純薬社製) で尿糖濃度を測定した。尿量 (mL) 及び尿糖濃度 (mg/dl) から24時間に排泄された尿糖量 (mg/24時間) を算出した。その結果を表5に示す。

【0043】

【表8】

化合物番号	投与量 (mg/kg)	ラット尿糖排泄作用 (mg/24hr)
1	10	4.1
3	10	241
4	10	289
5	10	228
6	10	8.9
22	10	124

【0044】

【実施例】以下、実施例及び参考例により本発明をさら

に詳しく説明するが、本発明はこれらの実施例により何ら限定されるものではない。なお、以下における化合物

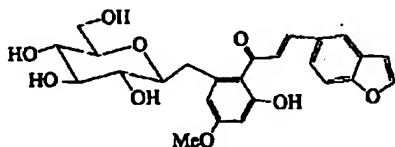
1~化合物31、化合物42~化合物58は、表1~表7における化合物番号1~31、42~58の化合物に対応する。

【0045】実施例1

3-(ベンゾ[b]フラン-5-イル)-1-(2'-β-D-グルコピラノシルメチル-6'-ヒドロキシ-4'-メトキシ)アクリロフェノン(化合物1)の製造例

【0046】

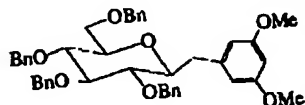
【化16】



【0047】(a) 1-(3,5-ジメトキシフェニルメチル)-1-デオキシ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-β-D-グルコピラノース(化合物33)の製造

【0048】

【化17】



【0049】(例1) テトラベンジルグルクルノラクトン(XI)にTebbe試薬を反応させて得られる2,6-アンヒドロ-3,4,5,7-テトラ-O-ベンジル-1-デオキシ-D-グルコヘプト-1-エニトール(2.0g)(XII)に、9-BBN(0.5M THF溶液、18mL)を室温に加え、7時間加熱還流する。反応液を室温まで冷却し、K₂PO₄(3M水溶液、3.3mL)を加え15分間攪拌する。そこへ1,3-ジメトキシ-5-ヨードベンゼン 1.2g, PdCl₂(dppf)(160mg, DMF溶液32mL)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液をEt₂O(30mL)に注ぎ、有機層を飽和食塩水で洗い、芒硝で乾燥する。有機溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=10:1)にて精製すると化合物33を92%の収率にて得る。

Mass (m/e): 675(M⁺+1) 583 475 369 91(BP)

IR (cm⁻¹): 3022 2908 1455 1413 1389

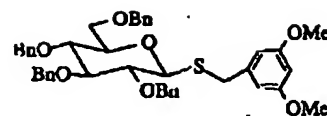
¹H-NMR (CDCl₃): 2.75(dd 1H J=14.0 9.0Hz) 3.17(d 1H J=9.0Hz) 3.37(m 2H) 3.52(m 1H) 3.60~3.74(m 4H) 3.70(s 6H) 4.52~4.70(m 4H) 4.82~4.96(m 4H) 6.35(s 1H) 6.42(s 2H) 7.20~7.38(m 25H)

【0050】(例2)

(i) 1-[(3,5-ジメトキシフェニル)メチルチオ]-1-デオキシ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-β-D-グルコピラノース

【0051】

【化18】



【0052】2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-1-チオ-β-D-グルコピラノース(XX) 5.43gをアセトン40mLに溶解し、3,5-ジメトキシベンジルクロライド1.82gを加えた後、炭酸カリウム1.35g、水10mLを加え、2時間還流させる。反応液を濃縮し、水を加え、酢酸エチル(2×30mL)にて抽出する。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:8)にて精製して90.5%の目的化合物(XXI)を得る。

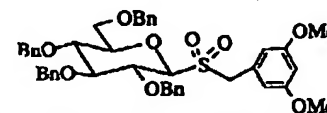
IR(cm⁻¹): 3022 2854 1734 1596 1494 1455 1431 1398 1350 1320 1293 1203 1149 1062 909 831 735 696

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.71(s 6H) 3.39-3.98(m 8H) 4.30(d 1H J=9.8Hz) 4.53-4.89(m 8H) 6.33(t 1H J=2.0Hz) 6.51(d 2H J=2.5Hz) 7.15-7.37(m 20H)

(ii) 1-[(3,5-ジメトキシフェニル)メチル]スルホニル-1-デオキシ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-β-D-グルコピラノース

【0053】

【化19】



【0054】上記(i)で得られた化合物(5.25g)をアセトン45mLに溶解させ、水15mL、オキソン(OXONE; 登録商標名) 13.7gを加え、室温にて24時間攪拌する。反応液を濃縮し、水を加え、酢酸エチル(2×50mL)にて抽出する。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:4)にて精製して79.5%で化合物(XXIII)を得る。

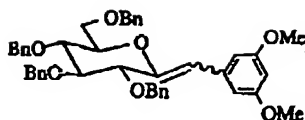
IR(cm⁻¹): 3058 3022 2914 1731 1599 1494 1455 1431 1401 1329 1269 1242 1206 1152 1092 1026 996 933 882 837 738 696 540

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.51-4.09(m 6H) 3.71(s 6H) 4.22(d 1H J=9.3Hz) 4.51-4.98(m 8H) 4.57(s 2H) 6.42(m 1H) 6.63(d 2H J=2.4Hz) 7.15-7.34(m 20H)

(iii) 1-[(3,5-ジメトキシフェニル)メチレン]-1-デオキシ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-β-D-グルコピラノース

【0055】

【化20】



【0056】上記(ii)で得られた化合物(1.42 g)を四塩化炭素15 mL、2-メチル-2-プロパノール15 mLに溶解させ、水1.5 mL、水酸化カリウム7 gを加え、1時間還流させる。反応液を室温に戻して氷水中にあげ、酢酸エチル(2×20 mL)にて抽出する。有機層を水(1×10 mL)、飽和食塩水(1×10 mL)にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:4)にて精製して63.7%で化合物(XXIV)を得る。

Mass (m/e): 672(M⁺) 247 181 135 91(BP) 51

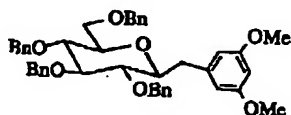
IR(cm⁻¹): 3058 3022 2920 2860 1656 1593 1494 1452 1425 1359 1329 1299 1257 1203 1149 1065 912 846 735

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.64(s 3H) 3.73(s 3H) 3.61-4.79 (m 14H) 5.60-6.90(m 4H) 7.05-7.37(m 20H)

(iv) 1-(3,5-ジメトキシフェニルメチル)-1-デオキシ-2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-β-D-グルコピラノース(XIV)

【0057】

【化21】



【0058】上記(iii)で得られた化合物(0.76 g)をMeOH(10 mL)に溶解させ、5%パラジウム-炭素(0.2 g)を加え、水素気流下室温にて30分攪拌する。反応液をろ過、濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:8)にて精製して化合物(XIV)を56.8%の収率で得る。

Mass (m/e): 675(M⁺+1) 583 475 369 91(BP)

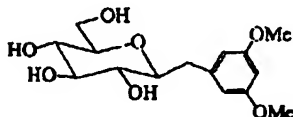
IR(cm⁻¹): 3022 2908 1455 1413 1389

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.65-3.11(dABq 2H J=14.2Hz) 3.32-3.74(m 7H) 3.69(s 6H) 4.49-4.95(m 8H) 6.30(t 1H J=2.0Hz) 6.46(d 2H J=2.4Hz) 7.18-7.37(n 20H)

(b) 1-(3,5-ジメトキシフェニルメチル)-1-デオキシ-β-D-グルコピラノース(化合物34)の製造

【0059】

【化22】



【0060】上記(a)で得られた化合物(3.0 g)

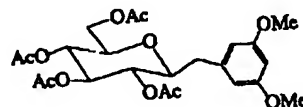
をメタノールに溶解し、5%パラジウム-炭素(1.0 g)を加え、水素気流下室温にて15分間攪拌する。反応液をセライトろ過し、濃縮すると化合物34を定量的(1.4 g)に得る。

¹H-NMR (DMSO:CDCl₃=2:1): 2.57-3.28(m 7H) 3.46-3.69 (dABq 2H) 3.72(s 6H) 6.26(t 1H) 6.47(d 2H)

(c) 1-(3,5-ジメトキシフェニルメチル)-1-デオキシ-2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノース(化合物35)の製造

【0061】

【化23】



【0062】上記(b)で得られた化合物(1.0 g)にピリジン(Py)(10 mL)、無水酢酸(5 mL)を0℃に加え、12時間攪拌する。反応液を酢酸エチル(30 mL)に注ぎ、有機層を飽和食塩水で洗い、乾燥する。有機溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)にて精製すると化合物35を81%(1.24 g)収率にて得る。mp=103-105℃

Mass (m/e): 482(M⁺) 303 247 217 189 152(BP) 109 81 51

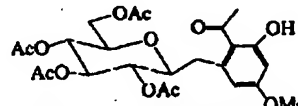
IR (cm⁻¹): 1737 1596 1368 1242

¹H-NMR (CDCl₃): 1.99 2.00 2.02 2.03(12H) 2.74-2.76 (m 2H) 3.78(s 6H) 3.58-5.19(m 7H) 6.33-6.36(m 3H)

(d) 2-ヒドロキシ-4-メトキシ-6-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルメチル)-アセトフェノン(化合物36)の製造

【0063】

【化24】



【0064】上記(c)で得られた化合物(1.2 g)をジエチルエーテル(20 mL)に溶解し、0℃にてAlCl₃(3.5 g)のEt₂O溶液(20 mL)を滴下後、Ac₂O(0.7 mL)を滴下し、室温にて12時間攪拌する。反応液を希塩酸水(260 mL)に注ぎ、有機層を塩化メチレンにて抽出し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗い、乾燥する。有機溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル=1:4)にて精製すると化合物36を58%(742 mg)の収率にて得る。mp=159-160℃

Mass (m/e): 510(M⁺) 474 417 373 331 275 233 205 169 139 109(BP) 81 47 IR(cm⁻¹): 3400 2914 1752 1686 1605 1371 1218 1173

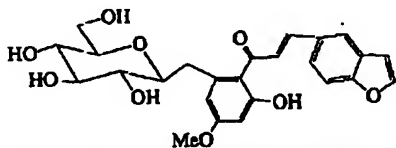
¹H-NMR (CDCl₃): 2.00-2.03(m 12H) 2.65(s 3H) 3.61-

3.68(m 2H) 3.90(S 3H) 4.06~5.21(m 7H) 6.23(S 1H)
6.44(S 1H) 13.27(S 1H)

(e) 3-(ベンゾ[*b*]フラン-5-イル)-1-(2'- β -D-グルコピラノシルメチル-6'-ヒドロキシ-4'-メトキシ)アクリロフェノン(化合物1)の製造

【0065】

【化25】



【0066】上記(d)で得られた化合物(203mg)と5-ベンゾフランアルデヒド(70mg)をEtOH(2mL)に溶解する。0℃で、50%KOH

(0.4mL)を加え、室温にて12時間攪拌する。反応液に10%HClを加えpHを約4とし、酢酸エチルエステルにて有機層を抽出する。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水にて洗い、乾燥する。有機溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=9:1)にて精製し、化合物1を55%(102mg)の収率にて得る。mp=135-136℃, $[\alpha]_D^{25} = -1.59$ (C=1, Py.)

Mass (m/e): 470(M⁺) 434 403 350 319 290 261 219 191 164 131(BP) 91 60 IR (cm⁻¹): 3370 2914 1605 1440 1263 1197 1155 1086 1026

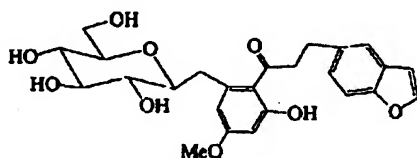
¹H-NMR (CDCl₃): 2.63~2.65 2.95~3.00(m 3H) 3.07~3.78(m 6H) 3.81(S 3H) 6.40 6.48(ABq 2H J=2.4Hz) 6.79(S 1H) 7.13~7.73(ABq 2H J=15.6Hz) 7.49~7.57(ABq 2H J=8.3Hz) 7.65(S 1H) 7.81(S 1H) 10.02(brs 1H)

【0067】実施例2

3-(ベンゾ[*b*]フラン-5-イル)-2'- β -D-グルコピラノシルメチル-6'-ヒドロキシ-4'-メトキシアロピオフェノン(化合物21)の製造例

【0068】

【化26】



【0069】上記実施例1の(e)で得られた化合物1(0.13g)をTHF-MeOH溶液(1:1、10mL)に溶解した後、5%Pd-炭素(0.1g)を加え、水素気流下、室温にて30分間攪拌する。反応液をセライトろ過後、濃縮する。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=10:1)にて精製し、化合物21を収率61%(80mg)で得る。mp=103-105℃ $[\alpha]_D^{25} = -2.39$ (C=0.5, Py.)

Mass (m/e): 472(M⁺) 434 374 319 291 243 205 177 131 (BP) 91 57

IR (cm⁻¹): 3400 2914 1605 1443 1266 1197 1104

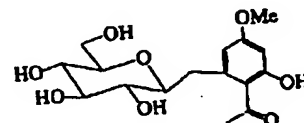
¹H-NMR (CDCl₃:DMSO=1:2): 3.04~3.13(m 2H) 3.83(S 3H) 3.34~5.60(m 11H) 6.42~7.83(m 7H)

【0070】参考例1

2-(β -D-グルコピラノシルメチル)-6'-ヒドロキシ-4'-メトキシアセトフェノン(化合物32)の製造例

【0071】

【化27】



【0072】上記実施例1の(d)で得られた化合物36(336mg)をメタノール5mLに溶解させ、0℃にて28mgナトリウムメトキシドを加え室温にて1時間攪拌する。イオン交換樹脂約1gを加え、10分間攪拌後、ろ過、濃縮する。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:クロロホルム=1:10)にて精製して化合物32を99%(225mg)得る。この化合物32は、化合物1及び化合物21を合成するときの原料として用いられる。mp=98~99℃, $[\alpha]_D^{25} = -2.80$ (C=1.0, Py.)

Mass (m/e): 342(M⁺) 324 306 221 191(BP) 165 137 115 91 69 51

IR (cm⁻¹): 3388 1608 1356 1263 1200 1155 1080

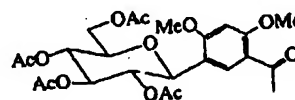
¹H-NMR (CDCl₃:DMSO=1:2): 2.46(S 3H) 2.55~2.61(m 1H) 2.91(t 1H J=9.3, 8.8Hz) 2.98~3.19(m 5H) 3.42~3.65(dABq 2H J=11Hz) 3.72(S 3H) 4.14(brs 1H) 4.79, 4.83(brs 2H) 4.95(brs 1H) 6.27(d 1H J=2.0Hz) 6.41(d 1H J=2.4Hz) 9.86(S 1H)

【0073】参考例2

2, 4-ジメトキシ-5-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピラノシルアセトフェノン(化合物37)の製造例

【0074】

【化28】



【0075】

【化29】



【0076】公知の方法(R. Tschesche et al., Liebig's Ann. Chem. 902~907(1982))により得られる2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-(2, 4-ジメト

キシフェニル) - 1-デオキシ-β-D-グルコピラノース (17.8 g) に、塩化アルミニウム、無水酢酸を作用させてフリーデルクラフツ反応を行うと公知の化合物38 (化22) が10.78 g (57.1%) 得られ、その副生成物として化合物37 (化21) が1.95 g (10.1%) 得られる。この化合物37は、化合物23を合成するときの原料に用いられる。また、化合物38は化合物3を合成するときの原料に用いられる。化合物37の測定値は次のとおりである。

Mass (m/e): 510(M⁺) 317 275(BP) 209 179 139 97 69
IR (cm⁻¹): 3460 2939 1746 1653 1605 1578 1500 1443 1368

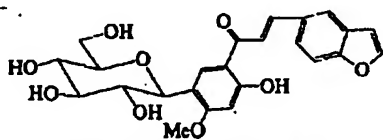
¹H-NMR (CDCl₃): 1.77(s 3H) 2.01(s 3H) 2.05(s 3H) 2.08(s 3H) 2.56(s 3H) 3.78~3.81(m 1H) 3.92(s 3H) 3.93(s 3H) 4.12~4.26(dABq 2H J=12.2Hz) 4.71(d 1H J=10.3Hz) 5.21(t 1H J=9.6Hz) 5.32(t 1H J=9.6Hz) 5.44(t 1H J=10.3Hz) 6.39(s 1H) 7.88(s 1H)

【0077】実施例3

3-(ベンゾ[b]フラン-5-イル)-3'-β-D-グルコピラノシル-6'-ヒドロキシ-4'-メトキシ-アクリロフェノン (化合物3) の製造例

【0078】

【化30】



【0079】公知の方法 (R. Tschesche et al., Liebig's Ann. Chem. 902~907 (1982)) により得られる化合物38 (2.0 g) と5-ベンゾフランアルデヒド (0.71 g) をエタノール (25 mL) に溶解させ、0℃にて50%水酸化カリウム溶液を加え、室温にて12時間攪拌する。反応液に水を加え、クロロホルムにて洗浄後、水層に10%塩酸を加え、pH=3とし、クロロホルムにて抽出する。有機層を飽和食塩水にて洗い、芒硝にて乾燥後、溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール: クロロホルム=1:10) にて精製して化合物3を63% (1.15 g) 収率にて得る。mp=250℃以上、[α]_D²³ = -24.80 (C=0.5, Py.)

Mass (m/e): 456(M⁺) 259 195 145 177 66(BP)
IR (cm⁻¹): 3376 2908 1632 1566 1497 1446 1368 1281 1260

¹H-NMR (CDCl₃; DMSO=1:2): 3.22~3.57(m 4H) 3.73(d 2H) 3.88(s 3H) 4.48(d 1H) 6.51(s 1H) 6.98(d 1H) 7.64(d 1H) 7.87~8.09(m 3H) 8.15(s 1H) 8.16(d 1H) 13.61(s 1H)

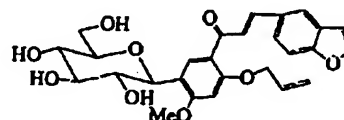
【0080】実施例4

3-(ベンゾ[b]フラン-5-イル)-3'-β-D-グルコピラノシル-4'-メトキシ-6'-(2-ア

ロベン-1-イル) オキシ-アクリロフェノン (化合物39) の製造例

【0081】

【化31】



【0082】化合物3 (1.15 g) をアセトン (20 mL) に溶解する。炭酸カリウム (0.97 g)、アリールブロミド (0.3 mL) を加え、12時間還流する。反応液を氷水中に注ぎ、有機層をクロロホルムにて抽出し飽和食塩水で洗い、芒硝にて乾燥する。有機溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール=20:1) にて精製すると、化合物39を83% (1.04 g) の収率にて得る。mp=139-140℃, [α]_D²³ = -14.60 (C=1, Py.)

Mass (m/e): 497(M⁺+1) 435 358 311 283 253 207 177(BP) 147 119 92 65

IR (cm⁻¹): 3400 2896 1608 1575 1443 1314 1260 1200 1122 1083

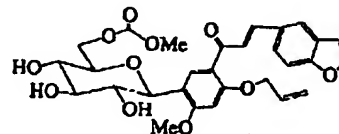
¹H-NMR (CDCl₃; CD₃OD=9:1): 3.45~3.47(m 1H) 3.54~3.65(m 3H) 3.73~3.89(dABq 2H J=12.2Hz) 3.93(s 3H) 4.68~4.72(m 3H) 5.31(dd 1H J=10.3 10.7Hz) 5.48(d 1H J=17.1 17.6Hz) 6.06~6.13(m 1H) 6.54(s 1H) 6.82(s 1H) 7.52(d 1H J=8.4Hz) 7.59(d 1H J=8.0Hz) 7.64(s 1H) 7.69(s 1H) 7.80~7.84(s+m 3H)

【0083】実施例5

3-(ベンゾ[b]フラン-5-イル)-3'-(6-メトキシカルボニル-β-D-グルコピラノシル)-4'-メトキシ-6'-(2-アロベン-1-イル) オキシ-アクリロフェノン (化合物40) の製造例

【0084】

【化32】



【0085】化合物39 (0.97 g) を塩化メチレン (5 mL) に溶解させる。2, 4, 6-コリジン (2.6 mL) を加え、-20℃にてクロロ炭酸メチル (0.18 mL) の塩化メチレン溶液を滴下し、室温にて2時間攪拌する。反応液を希塩酸水に注ぎ、有機層を酢酸エチルエステルにて抽出する。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗い芒硝にて乾燥する。有機溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール=20:1) にて精製すると化合物40を71% (0.77 g) の収率にて得る。mp=137-138℃, [α]_D²³ = -4.79 (C=1, Py.)

Mass (m/e): 554(M⁺) 505 478 446 404 361 310 282 243 213(BP) 183 156 124

IR (cm⁻¹): 3400 2908 1743 1608 1575 1503 1443 1263 1197 1125

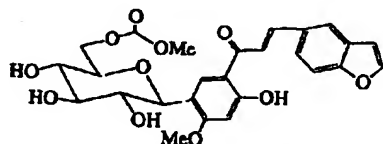
¹H-NMR (CDCl₃): 3.07(d 1H J=3.6Hz) 3.46 3.50(brs 2H) 3.63~3.85(m 4H) 3.76(S 3H) 3.90(S 3H) 4.43~4.47(ABq 2H) 4.65~4.66(m 2H) 4.71(d 1H J=9.8Hz) 5.28(dd 1H J=10.7 10.2Hz) 5.45(dd 1H J=17.1Hz) 6.02~6.09(m 1H) 6.48(S 1H) 6.75 7.65(d 2H J=2.4Hz) 7.48~7.58(ABq 2H J=8.4Hz) 7.57(S 1H) 7.76 7.81(d 2H J=1.2Hz) 7.85(S 1H)

【0086】実施例6

3-(ベンゾ[b]フラン-5-イル)-3'-(6-O-メトキシカルボニル-β-D-グルコピラノシル)-6'-ヒドロキシ-4'-メトキシアクリロフェノン(化合物4)の製造例

【0087】

【化33】



【0088】化合物40(0.35g)をアセトニトリル(3mL)に溶解する。PdCl₂(Ph₃P)₂(14mg)、ギ酸アンモニウム(0.24g)を加え、還流下、12時間攪拌する。反応液をろ過、濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=40:1)にて精製し、化合物4を39.3%(0.13g)にて得る。mp=195-196°C、[α]²³_D=-40.19(C=1, Py.)
Mass (m/e): 514(M⁺) 438 378 336 307 257 219 163(BP) 131 74

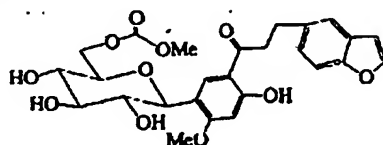
IR (cm⁻¹): 3400 2902 1746 1629 1560 1440 1371 1260
¹H-NMR (DMSO-d₆:CDCl₃=2:1): 3.37~3.39(m 1H) 3.47~3.51(m 1H) 3.65(S 3H) 3.75~3.79(ABq 1H) 3.88(S 3H) 4.12~4.17(m 1H) 4.40~4.47(m 2H) 4.83(d 1H J=5.4Hz) 5.07(d 2H J=3.4Hz) 5.19(d 2H J=4.4Hz) 6.53(S 1H) 6.99(S 2H) 8.07(S 2H) 7.65(d 2H J=8.3Hz) 7.90(d 2H J=8.8Hz) 7.97(S 1H) 8.18(S 1H) 13.61(S 1H)

【0089】実施例7

3-(ベンゾ[b]フラン-5-イル)-3'-(6-O-メトキシカルボニル-β-D-グルコピラノシル)-6'-ヒドロキシ-4'-メトキシアクリロフェノン(化合物5)の製造例

【0090】

【化34】



【0091】化合物4(114mg)をMeOH-THF混合溶液(1:1, 2mL)に溶解する。5%Pd-炭素(50mg)を加え、室温で水素気流下15分還攪拌する。反応液をろ過し、濃縮する。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=40:1)にて精製すると、化合物5を収率77%(88mg)で得る。mp=120-121°C、[α]²³_D=-35.80(C=1, Py.)

Mass (m/e): 516(M⁺) 403 348 307 277 227 193 163 120 91 62(BP)

IR (cm⁻¹): 3394 2908 1743 1629 1494 1443 1337 175 1206

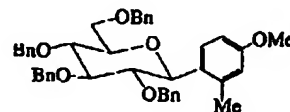
¹H-NMR (CDCl₃): 2.12(d 1H J=3.9Hz) 2.88(d 1H J=2.0Hz) 2.96~3.00(m 2H) 3.15~3.24(m 3H) 3.48~3.68(m 4H) 3.75(S 3H) 3.87(S 3H) 4.40~4.51(dABq 2H) 4.53~4.62(m 2H) 4.63(d 1H) 6.44(S 1H) 6.72(d 1H J=7.8Hz) 6.99(d 1H J=6.8Hz) 7.09(S 1H) 7.68(S 1H) 12.86(S 1H)

【0092】参考例3

1-(4-メトキシ-2-メチルフェニル)-1-デオキシ-(2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-β-D-グルコピラノース(化合物41)の製造例

【0093】

【化35】



【0094】2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-グルコピラノシルフルオリド(13.6g)をTHF(50mL)に溶解させ、0°Cにて4-メトキシ-2-メチルフェニルマグネシウムブロミドのTHF溶液(マグネシウム6gと2-ブロモ-5-メトキシトルエン50gから調製した)を滴下し、室温にて12時間攪拌する。反応液を氷水中に注ぎ、10%塩酸にて中和し、酢酸エチルにて抽出する。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄後、芒硝にて乾燥させ溶媒を留去する。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:8)にて精製し、化合物41を81%(13.1g)得る。化合物41は化合物9及び化合物27を合成するときの原料に用いることができる。

Mass (m/e): 644(M⁺) 553 433 341 283 241 181(BP) 135 92 50

IR (cm⁻¹) (Neat): 3052 3016 2890 2854 1608 1578 1497 1452 1393

¹H-NMR (CDCl₃): 2.37(s 3H) 3.52~3.85(m 6H) 3.81(s 3H) 4.36(d 1H) 4.46~4.96(m 8H) 6.71(s 1H) 6.78(d 1H) 6.92~7.33(m 20H) 7.39(d 1H)

【0095】実施例8~23

化合物2、6~20は、実施例3に従い、アセトフェノ

ン化合物を出発原料として、アルドール反応を経て合成することができる。

実施例24~34

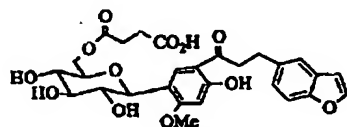
化合物21~31は、実施例2に従いそれぞれのエノン化合物の二重結合部分を接触還元することで合成することができる。

【0096】実施例35

3-[(6-[5-(3-ベンゾ[b]フラン-5-イルプロパノイル)-4-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル]-1-デオキシ-β-D-グルコピラノース-1-イル)カルボニル]プロピオン酸(化合物47)

【0097】

【化36】



【0098】化合物(22) 330mgをピリジン5mLに溶解させ、コハク酸無水物144mgを加え、室温にて12時間攪拌する。反応液を氷水中にあげ、酢酸エチルにて抽出する。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:クロロホルム=1:20)にて精製し、0.14g(34.8%)の目的物を得る。

mp=113-114°C, $[\alpha]_D^{25} = -18.39$ (C=0.5, MeOH)

Mass (m/e, ESI): 557 (M+H)⁺

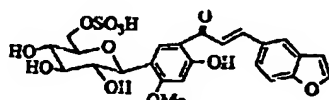
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.67(m 4H) 2.96(t 2H J=7.8Hz) 3.10-5.07(m 12H) 3.83(s 3H) 6.42(s 1H) 6.72(s 1H) 6.96-7.73(m 5H) 12.87(s 1H)

実施例36

3-(ベンゾ[b]フラン-5-イル)-3'-(6-スルホン酸-β-D-グルコピラノシル)-4'-メトキシ-6'-ヒドロキシアクリロフェノン(化合物44)

【0099】

【化37】



【0100】化合物(3) 60mgをDMF 2mLに溶解させ、室温にてDMF・SO₃錯体を403mg加え、2時間攪拌する。反応液にEtOH/AcOEt(4:1)を加え攪拌し、析出結晶をろ取して38mg(54%)の赤色結晶を得る。

mp=177-179°C

Mass (m/e, ESI): 537 (M+H)⁺

IR (cm⁻¹) 3382, 1637, 1563, 1467, 1368, 1257, 1107, 1086, 993

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3.36(m 1H) 3.46(m 2H) 3.65(d

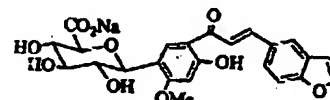
d 1H J=5.7Hz) 3.67-3.83(m 2H) 3.95(s 3H) 6.63(s 1H) 7.07(d 1H J=2.0Hz) 7.73(d 1H J=8.8Hz) 7.97(dd 1H J=8.8Hz 2.0Hz) 8.01-8.10(m 3H) 8.23(d 2H J=10.7Hz)

実施例37

3-(ベンゾ[b]フラン-5-イル)-3'-(6-カルボキシナトリウム塩-β-D-グルコピラノシル)-4'-メトキシ-6'-ヒドロキシアクリロフェノン(化合物43)

【0101】

【化38】



【0102】化合物(3) 100mgをアセトニトリル3mLに溶かし、室温にてTEMPO 4mg, KBr 4mg、次いで飽和NaHCO₃溶液3mL, NaOAc 13mLを加え、30分攪拌する。AcOEt 50mLにて希釈し、10% HClを加えて中和後、有機層を無水Na₂SO₄にて乾燥して溶媒を留去する。残留物をカラムクロマトグラフィー(MeOH:CHCl₃)にて精製し、63mg(61%)のカルボン酸を得て、これにアセトン1mL, NaOH 5mg(1eq)加え、30分攪拌する。アセトンを留去し、析出結晶をろ過し、43mgの目的物を得る。mp=115-117°C

Mass (m/e, ESI): 492 (M+H)⁺

IR (cm⁻¹) 3364 1608 1548 1446 1257 1152 108 735 594

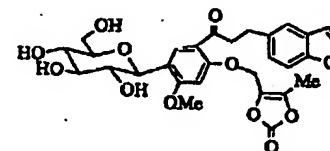
¹H-NMR (D₂O) δ: 3.30(m 1H) 3.54(m 3H) 3.83(s 3H) 4.55(m 1H) 6.27(s 1H) 6.95(s 1H) 7.60-8.10(m 7H)

実施例38

4-[(2-(3-ベンゾ[b]フラン-5-イルプロパノイル)-5-メトキシ-4-(β-D-グルコピラノシル)フェノキシ)メチル]-5-メチル-1,3-ジオキソレン-2-オン(化合物49)

【0103】

【化39】



【0104】化合物(22) 0.25gをDMF 3mLに溶解させ、炭酸カリウム75mg、4-ブロモメチル-5-メチル-1,3-ジオキソレン-2-オン0.13gを加え、室温にて3時間攪拌する。反応液を氷水中にあげ、酢酸エチルにて抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥する。溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:クロロホルム=1:20)にて精製し、42mgの目的物を得る。

mp=128-128.5°C, $[\alpha]_D^{25}+2.80$ (C=1.0, MeOH)

Mass (m/e, ESI): 539 (M+Na)⁺

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.05 (s 3H) 2.90 (t 2H J=7.8Hz) 3.07-3.89 (m 9H) 3.91 (s 3H) 4.54-4.69 (ABq 2H) 6.47 (s 1H) 6.73 (s 1H) 6.80-7.10 (ABq 2H) 7.39 (s 1H) 7.59 (s 1H) 7.85 (s 1H)

【0105】実施例39

化合物46は化合物3を出発原料として、上記実施例35の方法で無水コハク酸を4モル等量使用すると、糖部分の全ての水酸基がエステル化された化合物も得られる。

実施例40

化合物42は、実施例35に従い化合物3を出発原料として合成することが出来る。

実施例41~43

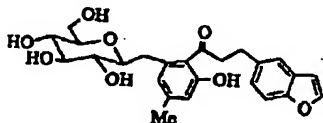
化合物45, 48及び50は、実施例37のナトリウム塩にする方法に従い対応するカルボン酸から合成できる。

実施例44

3-(ベンゾ[b]フラン-5-イル)-1-[6-ヒドロキシ-4-メチル-2-((β-D-グルコピラノース-1-イル)メチル)]アクリロフェノン(化合物52)の製造例

【0106】

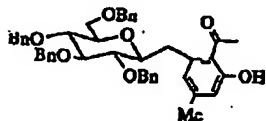
【化40】



【0107】(a) 1-[6-ヒドロキシ-4-メチル-2-((2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル-β-D-グルコピラノシル)メチル)]アセトフェノン(化合物59)の製造

【0108】

【化41】



【0109】テトラベンジルグルクノラクトン(XI)にTebbe試薬を反応させて得られる2, 6-アンヒドロ-3, 4, 5, 7-テトラ-O-ベンジル-1-デオキシ-D-グルコヘプト-1-エニトール(4.5 g)(XII)に9-BBN(0.5M THF溶液, 42mL)を室温で加え、7時間加熱還流する。反応液を室温まで冷却し、K₃PO₄(3M水溶液7.2mL)で加え、15分間攪拌する。そこへ2-プロモ-6-ヒドロキシ-4-メチルアセトフェノン(2.1g)、PdCl₂(dppf)(610mg, DMF溶液66mL)を加え、50°Cで2時間攪拌した。反応液をEt₂O

(60mL)に注ぎ、有機層を飽和食塩水で洗い、芒硝で乾燥する。有機溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ベンゼン:酢酸エチル=60:1)にて精製すると化合物59を53%の収率にて得る。

Mass (m/e, ESI): 709 (M+Na)⁺ 687 (M+H)⁺

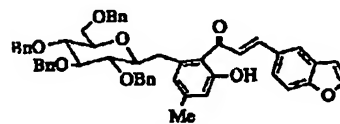
IR (cm⁻¹): 2914 1359 1083 750 696

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.21 (s 3H) 2.59 (s 3H) 2.97-3.01 (m 1H) 3.22-3.67 (m 8H) 4.42-5.00 (m 8H) 6.68 (s 1H) 6.67 (s 1H) 7.18-7.38 (m 20H) 11.7 (s 1H)

(b) 3-(ベンゾ[b]フラン-5-イル)-1-[6-ヒドロキシ-4-メチル-2-((2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル)-β-D-グルコピラノシル)メチル)]アクリロフェノン(化合物60)

【0110】

【化42】



【0111】上記実施例の(a)で得られた化合物(9.89g)と5-ベンゾフランアルデヒド(2.31g)をEtOH(140mL)に溶解する。0°Cで50%KOH(17mL)を加え室温にて40時間攪拌する。反応液にH₂O(200mL)を加え、酢酸エチルエステルにて有機層を抽出する。有機層を飽和食塩水にて洗い、芒硝にて乾燥する。有機溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=1:10)にて精製し、化合物60を61%(7.2g)の収率にて得る。

Mass (m/e, ESI): 837 (M+Na)⁺ 815 (M+H)⁺ 849 (M+Cl)⁻ 813 (M-H)⁻

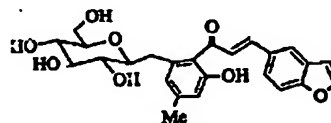
IR (cm⁻¹): 1732 1628 1578 1240 1100 760

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.27 (s 3H) 3.07-3.80 (m 9H) 4.40-4.94 (m 8H) 6.70 (s 1H) 6.73 (s 1H) 6.76 (dd 1H J=1.0Hz 2.0Hz) 7.14-7.81 (m 26H) 10.8 (s 1H)

(c) 3-(ベンゾ[b]フラン-5-イル)-1-[6-ヒドロキシ-4-メチル-2-((β-D-グルコピラノース-1-イル)メチル)]アクリロフェノン(化合物51)の製造

【0112】

【化43】



【0113】上記(b)にて得られた化合物(7.2g)をCH₂Cl₂(86mL)に溶解し、-78°CにてBBR₃(1.0M CH₂Cl₂溶液53mL)を滴下し、-78°C~室温にて2時間攪拌する。反応液を氷水(200mL)に注ぎ、有機層を酢酸エチルにて抽出

し、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗い、芒硝で乾燥する。有機層を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝20：1）にて精製すると化合物51を76%（3.0g）の収率にて得る。

Mass (m/e, ESI): 455(M+H)⁺ 453(M-H)⁻

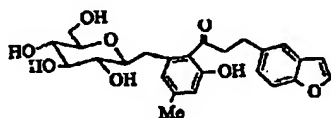
IR (cm⁻¹): 3394 3004 2908 1575 1443 1263 1215 1089

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.27(s 3H) 2.89-3.75(m 13H) 6.68(d 2H J=12.7Hz) 6.77(d 1H J=1.5Hz) 7.08(d 1H J=16.1Hz) 7.47-7.53(m 2H) 7.63-7.66(m 2H) 7.77(s 1H) 8.68(bs 1H)

(d) 3-(ベンゾ[b]フラン-5-イル)-1-[6-ヒドロキシ-4-メチル-2-{(β-D-グルコピラノース-1-イル)メチル}]アロピオフェノン(化合物52)

【0114】

【化44】



【0115】上記(c)にて得られた化合物51（3.0g）をメタノール（100mL）に溶解した後、DMA P（0.81g）5%Pt-炭素（0.30g）を加え水素気流下、室温にて20時間攪拌する。反応液をセライトろ過後、濃縮する。残渣を酢酸エチル（200mL）に溶かし、10%HCl、飽和重層水、飽和食塩水にて洗い、芒硝にて乾燥する。有機溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝10：1）にて精製し、化合物52を83%（2.5g）の収率にて得る。

Mass (m/e, ESI): 456(M⁺) 438 305 261 175 131(BP) 91

IR (cm⁻¹): 3394 2908 1614 1083 1032

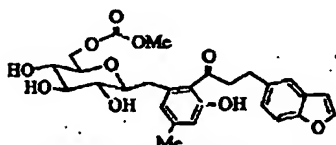
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.24(s 3H) 2.47-3.73(m 15H) 6.62(d 1H J=2.2Hz) 6.68(s 1H) 7.08(d 1H J=8.8Hz) 7.37-7.57(m 2H) 7.57(s 1H) 8.83(bs 1H)

実施例45

3-ベンゾ[b]フラン-5-イル-1-(6-ヒドロキシ-4-メチル-2-{[6-メトキシカルボニル-β-D-グルコピラノース-1-イル]メチル})アロピオフェノン(化合物53)の製造。

【0116】

【化45】



【0117】化合物53は実施例4、5及び6に従い、上記実施例44で合成した化合物52のフェノール性水酸基を保護し、糖部分の一般水酸基のみをアルキル化し

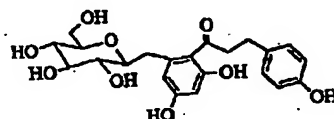
てメトキシカーボネート体で得て、最後にフェノール性水酸基の脱保護をして得ることが出来る。

実施例46

1-[2,4-ジヒドロキシ-6-{(β-D-グルコピラノシル)メチル}フェニル]-3-(4-ヒドロキシフェニル)アロバン-1-オン(化合物54)

【0118】

【化46】



【0119】化合物54は、実施例1に従い、対応する4-ベンジルオキシベンズアルデヒドを用いてアルドール反応して得られる化合物（1.2g）をメタノール（20mL）に溶解する。5%Pd-C（1.2g）を加え、水素気流化、室温にて6時間攪拌する。反応液をろ過後、濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝4：1）にて精製し、化合物54を88%（0.52g）の収率にて得る。

mp=227-228°C, [α]_D= -10.80(C=1.0, MeOH)

Mass (m/e, ESI): 457(M+Na)⁺ 469(M+Cl)⁻ 433(M-H)⁻

IR (cm⁻¹): 3358 2914 1605 1510 1460 1365 1260 1160 1100 840

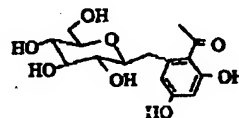
¹H-NMR (DMSO:CDCl₃=2:1) δ: 2.43(dABq 1H J=15.1Hz) 2.75(t 2H J=7.6Hz) 2.87-3.64(m 10H) 4.56(t 1H J=5.9Hz) 4.77(d 1H J=4.9Hz) 4.81(d 1H J=4.4Hz) 4.91(d 1H J=5.4Hz) 6.61(d 1H J=2.0Hz) 6.20(d 1H J=2.0Hz) 6.64(d 1H J=8.8Hz) 7.00(d 2H J=8.3Hz) 8.99(s 1H) 9.32(s 1H) 9.59(s 1H)

参考例4

1-[2,4-ジヒドロキシ-6-{(β-D-グルコピラノシル)メチル}]アセトフェノン(化合物61)の製造

【0120】

【化47】



【0121】化合物61は実施例1に従い、対応するアリールハライドを用いて鈴木カップリングして得られる化合物（1.5g）をジクロロメタン（20mL）に溶解する。-78°CでBBR₃（1M CH₂Cl₂溶液、12mL）を加え、-78°C～室温にて2.5時間攪拌する。反応液を氷水（50mL）に注ぎn-BuOH（50mL×3）にて有機層を抽出する。有機層を飽和食塩水にて洗い、芒硝にて乾燥する。有機溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メ

タノール=5:1)にて精製し化合物61を57% (0.41g)の収率にて得る。また、この化合物61は、化合物54を合成する時の原料として用いることも出来る。

mp=227-228°C、 $[\alpha]_D = -12.00$ (C=1.0, MeOH)

Mass (m/e, ESI): 351 (M+Na)⁺ 329 (M+H)⁺

IR (cm⁻¹): 3394 1599 1455 1353 1269 1161 1083 1008 843 573

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.47 (s 3H) 2.59 (dABq 1H J=14.7Hz) 2.91-3.50 (m 7H) 3.65 (dABq 1H J=11.7Hz) 4.25 (bs 5H) 6.18 (d 1H J=2.0Hz) 6.27 (d 1H J=2.4Hz) 9.88 (bs 1H)

【0122】実施例47

化合物55は、実施例44に従い、アセトフェノン化合物を出発原料として、アルドール反応を経て合成することが出来る。

実施例48

化合物56は、実施例44に従いエノン化合物の二重結合部分を接触還元することで合成することが出来る。

実施例49

化合物57は実施例44に従い、対応するアリールハライドを用いて鈴木カップリングして得られた化合物をアルドール反応した後、最後に脱ベンジル化して合成することが出来る。

実施例50

化合物58は実施例45に従い、フェノール性水酸基を保護した後、糖部分の一級水酸基のみをカーボネートとして、最後にフェノール性水酸基の脱保護をして得ることが出来る。

【0123】

【発明の効果】本発明の新規C-配糖体は、Na⁺-グルコース共輸送体阻害作用を有し、且つ β -グルコシダーゼによる分解、酸又は塩基に安定であり、糖尿病の治療・予防剤及び血糖降下剤として有用である。

フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁷

識別記号

FI

(参考)

A61K 31/4725

A61K 31/4725

A61P 3/10

A61P 3/10

C07D 401/08

C07D 401/08

403/08

403/08

407/08

407/08

409/08

409/08

(72) 発明者 富山 剛

長野県埴科郡坂城町大字坂城1113

Fターム(参考) 4C062 AA08

4C063 AA01 BB05 CC78 DD76 EE01

4C086 AA01 AA03 AA04 BA05 BA07

BB02 BB03 BC13 BC17 BC28

GA06 MA01 MA04 MA52 NA14

ZC35

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.